



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3024463 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/499 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.06.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.03.25
(86)	European Application Nr.	14829224.6
(86)	European Filing Date	2014.07.23
(87)	The European Application's Publication Date	2016.06.01
(30)	Priority	2013.07.25, US, 201361958329 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Neuren Pharmaceuticals Limited, Level 15 PWC Tower 188 Quay Street, Auckland 1141, New Zealand
(72)	Inventor	GLASS, Lawrence Irwin, 7410 Piney Branch Road, Takoma Park, Maryland 20912, USA BICKERDIKE, Michael John, 41 Waimaire Street, St. Heliers Auckland, New Zealand SNAPE, Michael Frederick, 111 Thorkhill Road, Thames Ditton Surrey KT7 OUW, Storbritannia DE COGRAM, Patricia Perez, Lastarria 155 piso 4, Santiago Centro Santiago, Chile
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	NEUROPROTECTIVE BICYCLIC COMPOUNDS AND METHODS FOR THEIR USE IN TREATING AUTISM SPECTRUM DISORDERS AND NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A1-03/084955 US-A1- 2011 217 288 US-A1- 2010 247 483 US-A1- 2011 201 614 WO-A1-2012/102832 GUDASHEVA ET AL.: 'Identification of a novel endogenous memory facilitating cyclic dipeptide cyclo-prolylglycine in rat brain' FEBS LETTERS vol. 391, no. ISS. 1, 05 August 1996, pages 149 - 152, XP055314344
------	----------------------	---

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

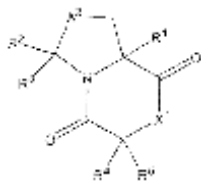
Patentkrav

1. Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle et symptom på en autismespekterforstyrrelse (ASD) eller nevroutviklingsforstyrrelse (NDD) hos et dyr som lider av en slik forstyrrelse, omfattende administrering av en farmasøytisk effektiv mengde av forbindelsen, idet forbindelsen er syklisk glysyl-2-allylprolin (cG-2-AllylP), syklisk sykloheksyl-G-2MeP, eller syklisk syklopentyl-G-2MeP, der symptomet er én eller flere av en mangel på eksekutiv funksjon, angst, unormal fryktkondisjonering, unormal sosial adferd og repeterende adferd.
2. Forbindelsen for anvendelsen ifølge krav 1, hvori cG-2-AllylP, eller syklisk sykloheksyl-G-2MeP eller syklisk syklopentyl-G-2MeP omfatter enten en vandig løsning og ett eller flere farmasøytisk akseptable hjelpestoffer, tilsetningsstoffer, bærere eller adjuvanter, eller ett eller flere hjelpestoffer, bærere, tilsetningsstoffer, adjuvanter eller bindemidler i en tablett eller kapsel.
3. Forbindelsen for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, der forstyrrelsen er valgt fra gruppen som består av autistisk forstyrrelse, Aspergers syndrom, Hellers syndrom og uspesifisert gjennomgripende utviklingsforstyrrelse (PDD-NOS), patologisk kravunngåelse (PDA), fragilt X-syndrom (FXS), Angelmans syndrom, tuberøs sklerose-kompleks, Phelan McDermid-syndrom, Retts syndrom, CDKL5-mutasjoner, og X-bundet infantile spasme forstyrrelse.
4. Forbindelsen for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, der forbindelsen administreres enten direkte eller indirekte via sirkulasjonen.
5. Forbindelsen for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, der den effektive mengden av forbindelsen har en nedre grense på ca. 0,001 mg per kilogram masse (mg/kg) av pattedyret og en øvre grense på ca. 100 mg/kg.
6. Forbindelsen for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvori behandlingen medfører en forbedring i et symptom på ASD eller NDD som vurdert ved å anvende én eller flere kliniske tester valgt fra gruppen som består av Retts syndroms skala for naturlig historie/klinisk alvorlighet (Rett Syndrome Natural

History/Clinical Severity Scale) , fellesskapsversjonen av spørreskjema for adferdsproblemer (ABC), Vinelands kartleggingsinstrument for vurdering av adaptiv adferd, alvorsgrad av globalt klinisk inntrykk (CGI-S), forbedring av globalt klinisk inntrykk (CGI-I), spørreskjema om belastning for omsorgspersoner (CSQ), eller én eller flere fysiologiske tester valgt fra gruppen som består av spikefrekvens for elektroencefalogram (EEG), generell styrke i frekvensbånd til et EEG, hemisfærisk koherens av EEG-frekvenser, stereotyp håndbevegelse, QTc og hjertefrekvensvariabilitet (HRV), respiratoriske uregelmessigheter og kobling av hjerte- og luftveisfunksjon sammenlignet med å kontrollere dyr som ikke lider av forstyrrelsen.

7. Forbindelsen for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, der behandlingen ytterligere reduserer et symptom valgt fra gruppen som består av tap av romlig orientering, nedsatt evne til å lære, redusert romlig hukommelse, mangel på kognitiv kartlegging og motivhukommelse, redusert rask ervervelse av konfigurasjonelle eller konjunktive assosiasjoner, unormal fremoverbevegelse og bradykardi.

8. Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en autismespekterforstyrrelse (ASD) eller nevroutviklingsforstyrrelse (NDD) i et pattedyr som lider av en slik forstyrrelse, omfattende å administrere forbindelsen til pattedyret, der forbindelsen har formelen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav, hvori

X¹ velges fra gruppen som består av NR', O og S;

X² velges fra gruppen som består av CH₂, NR', O og S;

R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ er uavhengig valgt fra gruppen som består av -H, -OR', -SR', -NR'R', -NO₂, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', trihalogenmetyl, halogen, alkyl, substituert alkyl, heteroalkyl, substituert

heteroalkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, arylalkyl, substituert arylalkyl, heteroarylalkyl og substituert heteroarylalkyl; hver R' er uavhengig valgt fra gruppen som består av -H, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl og heteroarylalkyl;

eller R⁴ og R³ tatt sammen er -CH₂-(CH₂)_n-CH₂- der n er et heltall fra 0–6;

eller R² og R³ tatt sammen er -CH₂-(CH₂)_n-CH₂- der n er et heltall fra 0–6;

med det forbeholdet at når R¹ = metyl og R²=R³=R⁴=H, da er R⁵ ≠ benzyl og;

når R¹ = H, er minst én av R² og R³ ≠ H.

9. Forbindelsen for anvendelsen ifølge krav 8, der R¹ = metyl; eller R¹ = allyl; eller R² = R³ = metyl og X² = S; eller der R¹ = allyl, R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H, X¹ = NH, X² = CH₂; eller der R¹ = metyl, R² = R³ = H, R⁴ og R⁵ tatt sammen er -CH₂-(CH₂)₃-CH₂-, X¹ = NH, X² = CH₂; eller der R¹ = metyl, R² = R³ = H, R⁴ og R⁵ tatt sammen er -CH₂-(CH₂)₂-CH₂-, X¹ = NH, X² = CH₂.

10. Forbindelsen for anvendelsen ifølge krav 8, hvori fremgangsmåten videre omfatter å administrere et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff, eller et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff og et bindemiddel, eller et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff og en kapsel.

11. Forbindelsen for anvendelsen ifølge krav 8, hvori fremgangsmåten videre omfatter å administrere minst ett annet middel valgt fra gruppen som består av insulinlignende vekstfaktor-I [IGF-I], insulinlignende vekstfaktor-II [IGF-II], transformerende vekstfaktor-β1, aktivin, veksthormon, nervevekstfaktor, veksthormonbindende protein, IGFBP-3, basisk fibroblastvekstfaktor, sur fibroblastvekstfaktor, hst/Kfgk-genproduktet, FGF-3, FGF-4, FGF-6, keratinocytvekstfaktor, androgenindusert vekstfaktor, int-2, fibroblastvekstfaktor homolog faktor-1 (FHF-1), FHF-2, FHF-3 og FHF-4, keratinocytvekstfaktor 2,

gliaaktiverende faktor, FGF-10, FGF-16, ciliær nevrotrofisk faktor, (brain derived growth factor), nevrotrofin 3, nevrotrofin 4, ben-morfoogenetisk protein 2 [BMP-2], gliacellelinjederivert nevrotrofisk faktor, aktivitetsavhengig nevrotrofisk faktor, cytokinleukemiinhiberende faktor, onkostatins M, et interleukin, α -interferon, β -interferon, γ -interferon, konsensusinterferon, TNF- α , klometiazol; kynureninsyre, Semax, takrolimus, L-treo-1-fenyl-2-dekanoylamino-3-morfolino-1-propanol, adrenokortikotropin-(4-9)-analog [ORG 2766], dizolcipin [MK-801], selegilin, en glutamatantagonist valgt fra gruppen som består av NPS1506, GV1505260, MK-801 og GV150526, en AMPA-antagonist valgt fra gruppen som består av 2,3-dihydrokso-6-nitro-7-sulfamoylbenzo(f)kinoksalin (NBQX), LY303070 og LY300164 og anti-MAdCAM-1-antistoffet MECA-367.

12. Forbindelsen for anvendelsen ifølge krav 8, hvori forbindelsen er sykklisk G-2-AllylP.

13. Forbindelsen for anvendelsen ifølge krav 8, hvori forbindelsen er sykklisk sykloheksyl G-2-MeP.

14. Forbindelsen for anvendelsen ifølge krav 8, hvori forbindelsen er sykklisk syklopentyl-G-2-MeP.

15. Forbindelsen for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, der forstyrrelsen er valgt fra gruppen som består av autistisk forstyrrelse, Aspergers syndrom, Hellers syndrom og uspesifisert gjennomgripende utviklingsforstyrrelse (PDD-NOS) og patologisk kravunngåelse (PDA).

16. Forbindelsen for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, der forstyrrelsen er valgt fra gruppen som består av fragilt X-syndrom, Angelmans syndrom, tuberøs sklerose-kompleks, Phelan McDermid-syndrom, Retts syndrom, CDKL5-mutasjoner, og X-bundet infantile spasme-forstyrrelse.

17. Forbindelsen for anvendelsen ifølge krav 3, hvori forstyrrelsen er Retts syndrom.

18. Forbindelsen for anvendelsen ifølge krav 3, hvori forstyrrelsen er fragilt X-syndrom.

19. Forbindelsen for anvendelsen ifølge krav 3, hvori forstyrrelsen er Phelan-McDermid-syndrom.

20. Forbindelsen for anvendelsen ifølge krav 3, hvori forstyrrelsen er Angelmansyndrom.